UNIVERSITE DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences médicales

Année 1977 – Thèse n° 199

Un cas de Béri-Béri

chez un jeune Français de douze ans

Thèse pour le Doctorat d'Etat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le lundi 23 mai 1977

par Alain LAGRANGE
né le 29 décembre 1948 à Marmande (Lot et Garonne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. P. BLANCHOT	Professeur	Président
M. M.PARNEIX	Agrégé	
M. M. BOISSEAU	Agrégé	Juges
M. J.-F. WARIN	Agrégé.....	

UNIVERSITE DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences médicales

Année 1977 – Thèse n° 199

Un cas de Béri-Béri

chez un jeune Français de douze ans

Thèse pour le Doctorat d'Etat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le lundi 23 mai 1977

par Alain LAGRANGE
né le 29 decembre 1948 à Marmande (Lot et Garonne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. P. BLANCHOT	Professeur	Président
M. M.PARNEIX	Agrégé	
M. M. BOISSEAU	Agrégé	Juges
M. J.-F. WARIN	Agrégé	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES GRANDS PARENTS

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

Que ce modeste ouvrage soit le témoignage de ma filiale reconnaissance.

A MON FRERE

A MES ENFANTS , Frédéric

et

Sophie

Votre présence est pour moi un réconfort permanent.

A Françoise

Ton amour et ta compréhension m'ont permis de mener à bien mes études.

Sois remerciée pour la confiance que tu m'accordes. Ce modeste travail t'est dédié avec tout mon amour.

Aux Laboratoires LABAZ

Avec tous mes remerciements pour leur aide technique et leur collaboration dévouée.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur J.F. WARIN

Maître de Conférences agrégé de Médecine interne
Médecin des Hôpitaux

Vos profondes connaissances jointes à vos qualités pédagogiques furent précieuses à notre formation.
Nous vous remercions de bien vouloir appliquer votre autorité au jugement de ce modeste travail.

Monsieur le Docteur M. BOISSEAU

Maître de Conférences agrégé d'Immunologie, Hématologie, maladies du sang (option biologie)
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service d'Hémobiologie

Votre enseignement, votre grande bonté et votre respect des malades furent pour nous d'un grand enseignement. Nous vous remercions vivement de bien vouloir juger cette thèse.

Monsieur le Docteur M. PARNEIX

Maître de Conférences agrégé de Chirurgie générale
Chirurgien des Hôpitaux, Chef de Service

Vous nous avez fait largement bénéficier de vos connaissances.
Soyez vivement remercié pour l'honneur que vous nous faites en siégeant à notre jury.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. BLANCHOT

Professeur sans Chaire de Médecine générale
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Croix de Guerre 1939-1945
Chevalier des Palmes académiques

Vous avez voulu avant toutes choses nous apprendre notre métier de médecin. La richesse de votre enseignement, votre bienveillance, votre indulgence, resteront toujours gravées dans nos mémoires.

Soyez remercié pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

UN CAS DE BÉRI-BÉRI CHEZ UN JEUNE FRANÇAIS DE 12 ANS

∞

S O M M A I R E

	Pages
INTRODUCTION	2
I - GENERALITES	5
Historique sur la vitamine B_1	6
La vitamine B_1 : ses caractéristiques	6
Métabolisme	6
a) sources exogènes	7
b) sources endogènes	8
Métabolisme interne	8
Rôle biochimique	9
Physiopathologie de la vitamine B_1	10
II - OBSERVATION DE J.M. D...	14
III - DISCUSSION	43
1. Etude clinique comparative	45
2. Etude de la spécificité de la maladie	48
3. Etude de l'incidence génétique	51
4. Etude des facteurs possible d'éclosion de la maladie	52
5. Etude comparative avec un cas de déficit en thiamine libre	54
6. Etude de la thérapeutique	56
CONCLUSIONS	58
BIBLIOGRAPHIE	60

∞∞∞∞

INTRODUCTION

Φ

Rares sont en Occident les observations d'avitaminose B_1 ou béribéri alors que, par suite de sa fréquence dans les pays d'Extrême-Orient, cette affection a bien été étudiée dans ses manifestations cardiaques et neurologiques. Rappelons qu'il y a seulement un demi-siècle près de la moitié des décès dans ces contrées lui étaient imputables (19). D'ailleurs d'après l'étymologie le mot béribéri vient du terme cingalais "Béri" qui signifie faiblesse. Les observations rapportées dans la littérature occidentale concernent essentiellement des malades alcooliques chroniques et surtout grands buveurs de bière (11, 23).

Sur de tels terrains, la symptomatologie clinique est le plus souvent double, associant la forme hydropique ou humide (avec ses œdèmes épanchement dans les séreuses et troubles cardiaques) à la forme sèche c'est-à-dire paralytique ou atrophique des membres inférieurs.

Nous avons eu récemment l'occasion de revoir, avec un recul de onze ans et plus, un jeune homme qui avait présenté vers l'âge de 10 ans un cas de béribéri authentique.

Tout d'abord, grâce à l'aimable obligeance des médecins qui ont fait le diagnostic, nous avons relu dans un premier temps les observations faites, dans les différents hôpitaux où fut traité l'enfant, par les divers médecins qui le suivirent. Toutes ces observations confirmaient bien le diagnostic d'avitaminose B_1 à expression cardiaque et neurologique ; ce cas reste néanmoins unique par sa pathogénie. On ne retrouva en effet ni déséquilibre alimentaire, ni éthylisme, mais dans la pathogénésie de cette affection fut mis en évidence un trouble enzymatique portant sur la phosphorylation de la thiamine.

Dans un deuxième temps, notre propre observation, étalée sur plus d'un an, et faite onze à douze ans après l'éclosion de la maladie, confirme non seulement ce diagnostic, mais aussi la pharmaco-dépendance de ce jeune homme, astreint à prendre quotidiennement de la vitamine B_1.

Dans cette étude nous replacerons donc, dans une première partie, les avitaminoses B_1 dans leur contexte général, dans une deuzième partie nous étudierons en détail le cas de J.M. DEL... Enfin dans une troisième partie nous développerons les points de similitude et de différence avec les cardiopathies et neuropathies métaboliques, par carence en vitamine B_1, d'expression plus classique, tout en nous référant au cas de notre patient.

∞∞∞∞

PREMIERE PARTIE

G E N E R A L I T E S

Φ

HISTORIQUE.

Au terme de béribéri sont bien sûr liés les noms de EIJKMAN qui observa que les polissures de riz guérissaient la "polyneuritis gallinarum" et celui de FUNK, chimiste polonais qui isola du son de riz une substance dont quelques milligrammes seulement amendent les manifestations neurologiques de l'avitaminose B_1. A partir de 1900, de nombreux travaux et études concernant la Thiamine furent signés par des médecins de toutes nationalités et surtout par des chimistes japonais (SUZUKI, SHAMIMURA, ODAKE). En 1934, WINDAUSS et coll. (24) synthétisent la vitamine B_1, en 1937 WILLIAMS décrit une technique d'extraction, pendant que s'effectuent des études toujours plus complètes sur les formes cardiaques et neurologiques du béribéri. La structure moléculaire étant alors bien connu (C12H18N 902S), l'action thérapeutique de la Thiamine devient parfaitement codifiée. Les travaux d'hémodynamique et de cinétique cardiovasculaire conduits par BURWELL, DEXTER, LAHEY, ISERI ont bien mis en évidence l'accentuation du débit cardiaque avec chutes des résistances vasculaires périphériques. D'autres travaux confirment le rôle antinévritique de l'aneurine (vitamine B_1). Ainsi la description princeps de BONTIUS au 17ème siècle n'avait désormais plus de mystère quant à son étiologie.

LA VITAMINE B_1.

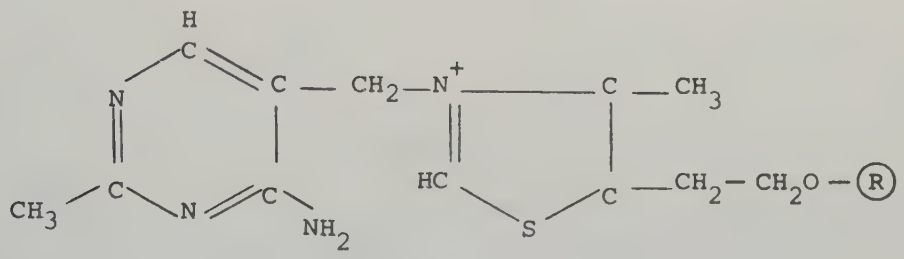
Le concept d'amine vitale a bien été établi par les médecins et biologistes qui ont étudié cette substance. Elle présente une odeur caractéristique qui d'ailleurs se retrouve pour une part dans la levure. C'est une substance hydrosoluble, thermolabile, dont le point de fusion se situe vers 248°, de poids moléculaire : 265,36. La vitamine B_1 est détruite en 4 heures à une température de 30-40° en milieu humide, mais résiste mieux au chauffage à sec (14).

WINDAUS, WILLIAMS et CLARKE (6) ont clairement défini que la molécule de vitamine B_1 répond à la formule C12 H18 N9 02S.

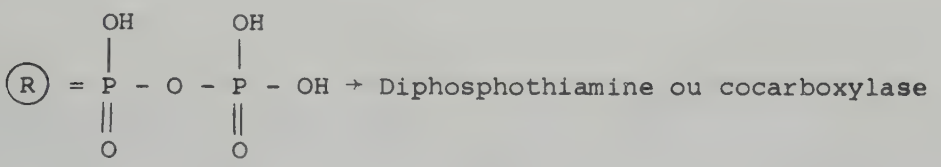
1 - Un cycle pyrimidinique aniné en C6 et méthylé en C2.

2 - Un cycle thiazolique avec un radical méthyl en C4 et un radical éthanolique en C5.

Ces deux hétérocycles, qui sont fortement basiques, sont reliés entre eux par un radical CH2 qui unit le C5 du cycle pyrimidinique à l'atome d'azote du cycle thiazolique.



(R) = H → Vitamine B_1 ou Thiamine.



(R) = P - O - P - OH → Diphosphothiamine ou cocarboxylase

Signalons qu'il existe un dérivé de la thiamine (par séshydrogénation et constitution d'un troisième cycle), le thiochrome, substance jaune retirée de la levure dont la fluorescence est bleue.

METABOLISME.

SOURCES EXOGENES.

Les travaux de FUNK et EIJKMAN démontrent à suffisance que les enveloppes de graines sont riches en

vitamines B_1, surtout celles du riz. Les fruits, les levures, les substances animales telles que le coeur, le rein, le foie, le cerveau étant suffisamment riches en Thiamine, une alimentation équilibrée tant en qualité qu'en quantité pourvoit pleinement un organisme soumis à un régime de vie normal. L'emploi des farines bluttées, la cuisson à haute température, sont autant de facteurs qui font chuter la teneur en Thiamine des aliments.

En outre, certaines substances se comportent comme des anti-vitamines (pyrithiamine, néopyrithiamine, oxythiamine) ou bien contiennent une thiaminase.

On peut se référer pour leur liste aux articles de CERECEDO (5) et GREEN (10) et à la maladie de la thiaminase (9).

SOURCES ENDOGENES.

Certaines bactéries, telles Escherichia Coli, peuvent synthétiser la vitamine B_1. D'autres fabriquent le noyau Thiazol seul, d'autres le noyau pyrimidinique. Ceci explique les "erreurs" pharmacodynamiques aboutissant à la synthèse d'antivitamine B_1. Dans la pathogénésie des hypovitaminoses B_1, il convient de ne pas négliger aussi l'antibiothérapie qui détruit la flore endogène.

METABOLISME INTERNE.

Aux doses physiologiques 0,7 mg/j pour un homme de 60 kg absorbant 2500 calories par jour, la thiamine est résorbée uniquement par transport actif. L'enzyme responsable est une thiamine-phosphokinase qui la fixe, la phosphoryle, la transfère et la libère après hydrolyse dans la circulation générale. Mais ce mécanisme requiert beaucoup d'énergie et le transporteur est en quantité limitée dans la muqueuse, intestinale. Les travaux de RINDI et VENTURA (17) ont d'ailleurs éclairci énormément les processus d'absorption, tant active que passive.

L'organisme humain fixe donc seulement quelques milligrammes de thiamine par jour. L'absorption enzymo-dépendante se produit au niveau des seuls duodénum et jéjunum. Les bactéries intestinales vivant dans le reste du tractus digestif synthétisent bien cette vitamine. Mais celle-ci n'est pas résorbée car sécrétée en aval des lieux électifs de résorption. Les lésions duodénales et jéjunales altèreront donc cette résorption, mais celle-ci sera aussi perturbée dans l'alcoolisme, lors de prise de médicaments inhibiteurs (opposition à la fixation sur les sites de transfert) tels que les hétérosides cardiotoniques (ouabaïne) qui bloquent les ATP ases membranaires. Il existe aussi des déficits isolés en thiamine phosphokinase.

En revanche, l'apport de fortes doses de thiamine c'est-à-dire de doses pharmacologiques compense un éventuel trouble de la résorption. En effet, à forte concentration intraluminale de thiamine, une partie est résorbée par diffusion passive. Cependant dans les thérapeutiques on préfère en général un apport parentéral, ce qui procure un bénéfice plus rapide que par la voie digestive.

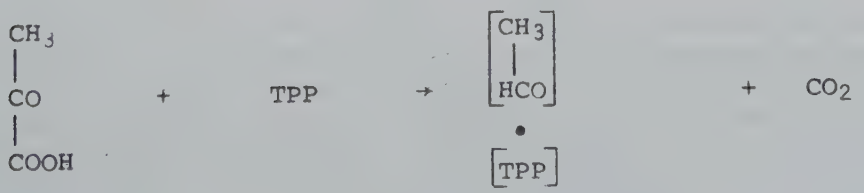
ROLE BIOCHIMIQUE (14).

Le pyrophosphate de thiamine, se comporte comme coenzyme dans la dégradation des hydrates de carbone, dans le cycle de l'acide citrique (KREBS) et dans le cycle des pentoses.

a) Rôle dans la génèse de l'acétyl Co A.

Acide lactique + NAD → Ac pyruvique + $NAD\,H_2$

Acide pyruvique + Thiamine pyrophosphate → Complexe acétaldéhyde TPP + CO_2



Ce complexe entre ensuite en réaction avec la forme disulfurée de l'acide lipoïque pour donner, après plusieurs réactions intermédiaires, un acétyl-CoA + $NADH^2$ + CO_2

b) *Rôle dans le cycle de KREBS*

(ou cycle tricarboxylique ou cycle de l'acide citrique).

La cocarboxylase intervient dans le passage de l'α cétoglutarate au succinyl COA avec libération d'une molécule de CO_2 et de 2 hydrogènes.

c) *Rôle dans le cycle des pentoses phosphates.*

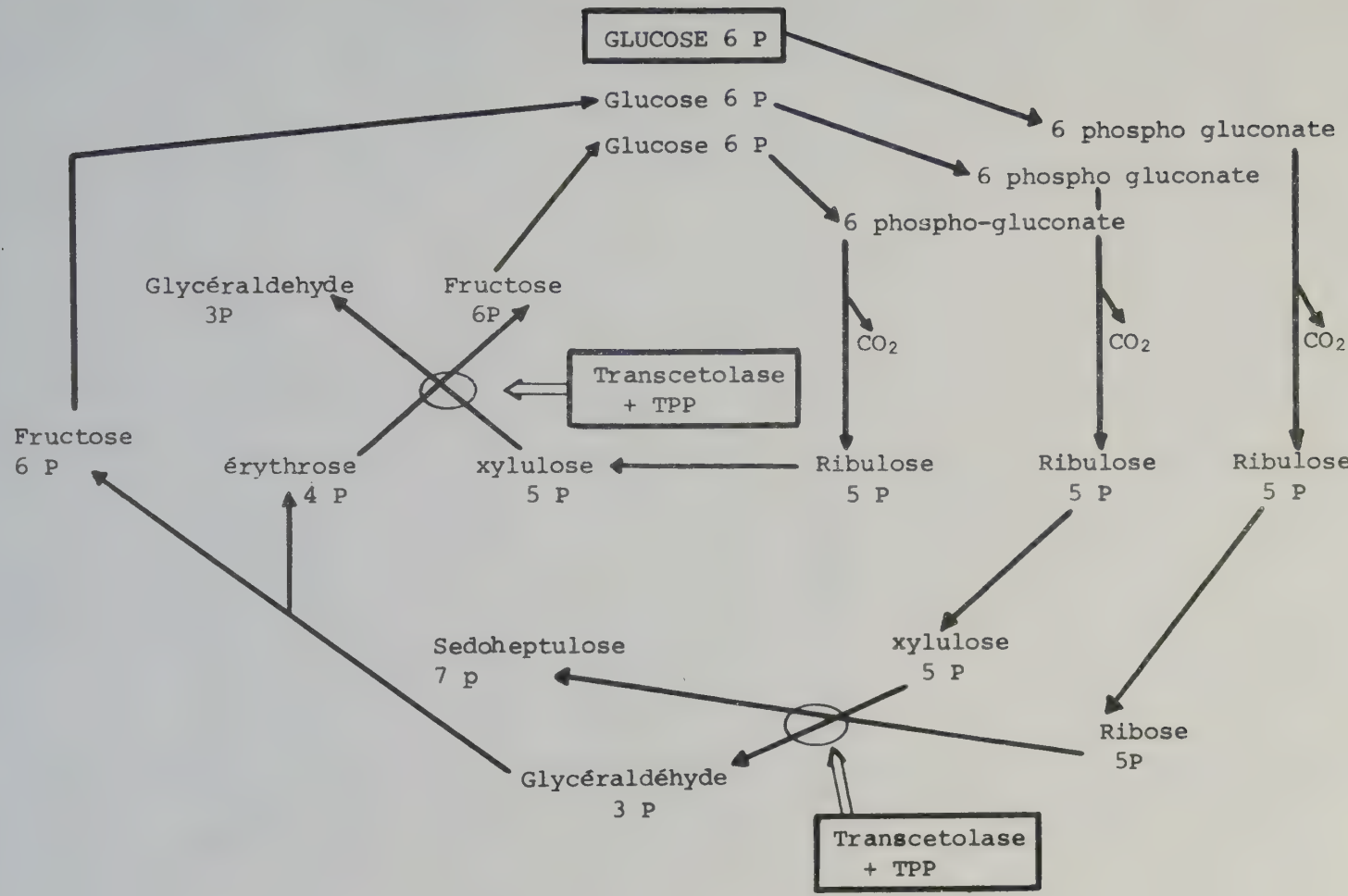
Dans le tableau qui suit on peut voir que la transcétolase intervient dans les deux réactions signalées sur le schéma, avec pour coenzyme le pyrophosphate de Thiamine (T.P.P.).

En conclusion, l'hypovitaminose B_1 perturbe le métabolisme des glucides, des lipides, et des protides avec pour conséquence un trouble important sur le bilan énergétique et sur la respiration cellulaire.

Une autre conclusion à tirer de cette étude du rôle biochimique de la thiamine, c'est que tout déficit se traduira par un trouble du métabolisme des glucides avec hyperpyruvicémie et chute de la trancétolase érythrocytaire.

PHYSIOPATHOLOGIE.

Le rôle de la thiamine libre, donc non phosphorylée est tout aussi important. Les travaux de VON MURALT, PINCUS, et COOPER ont montré que cette substance se comporte comme un médiateur du système nerveux parasympathique. On constate des effets acétylcholinomimétique, à des doses muscariniques. Les effets sont plus lents à apparaître mais plus durables que ceux de l'acétylcholine. Les expériences


GLUCOSE 6 P
Glucose 6 P
Glucose 6 P
6 phospho gluconate
6 phospho gluconate
6 phospho-gluconate
Glycéraldehyde 3P
Fructose 6P
CO_2
CO_2
CO_2
Transcetolase + TPP
Fructose 6 P
érythrose 4 P
xylulose 5 P
Ribulose 5 P
Ribulose 5 P
Ribulose 5 P
Sedoheptulose 7 p
xylulose 5 P
Ribose 5P
Glycéraldéhyde 3 P
Transcetolase + TPP

de stimulation du pneumogastrique chez l'animal prouvent sa libération (au même titre que l'acétylcholine) à partir des formes polyphosphoriques. Donc une carence en forme libre se traduira sur le plan physiopathologique par des troubles de la conduction (polynévrite) et par de la tachycardie (chute du tonus cardio-modérateur).

Les formes de béribéri dites humides et sèches sont ainsi par le biais de la biochimie mieux expliquées quant à leur symptomatologie. La forme *"humide"* avec ses *signes cardiovasculaires* de premier plan : insuffisance cardiaque à *débit rapide* ; effondrement des résistances périphériques par déficit cocarboxylase des parois vasculaires ; tachycardie, due à une chute du tonus cardio-modérateur ; œdèmes et hépatomégalie.

La forme *"sèche"* essentiellement constituée par les *polynévrites* et atrophies musculaires (trouble de la conduction nerveuse).

L'avitaminose B_1 se traduit par un déficit énergétique qui retentit surtout sur le tissu nerveux dont la pathologie se trouve être un premier indicateur de ce déficit. Ceci résulte de l'entrave à la biosynthèse de l'acétylcholine et à l'absence d'inhibition de la choline-estérase dans les synapses neuro-neuronales et neuro-musculaires.

Le myocarde souffre lui aussi de cette dette énergétique et par voie de conséquence du blocage de la dégradation oxydative des acides gras. Le processus de la décarboxylation-oxydation est entravé par l'avitaminose B_1 et on assiste à une accumulation de précurseurs (acide alpha-cétonique, acide lactique). L'acidose qu'ils entraînent est très nocive pour le tissu nerveux et le myocarde.

Pour terminer nous reproduisons le tableau qui suit, emprunté à BRIN (3) et qui résume l'évolution des symptômes biochimiques et cliniques d'une hypovitaminose B_1 progressive (apport 0,2 mg/j pour un apport normal de 0,5 mg par jour).

Jours	*Symptômes biochimiques*	*Symptômes cliniques*
5	Thiamine urinaire 50 mg/24 h (normal 110-370)	
10	Thiamine urinaire 25 mg/24 h et diminution légère de la transcétolase érythrocytaire.	
21-28	Thiamine urin. 0,25 mg/24 h Chute de 15-25 % transcétolase.	Perte de poids, inappétence, insomnie, irritabilité, malaise.
30-200	Thiamine urinaire négligeable baisse de 35 % de l'activité de la transcétolase	Augmentation malaise, perte poids, polypnée claudication intermittente bradycardie, œdème périphérique, cardiomégalie, ophtalmoplégie
Plus de 200	Thiamine urinaire négligeable baisse de plus de 45 % de l'activité transcétolasique.	

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATION DE J. M. DEL...

Φ

Ce jeune périgourdin né en mars 1956, a vu apparaître ses premiers troubles durant l'été 1966. Se trouvant en colonie de vacances il ne pouvait suivre ses camarades dans leurs jeux en raison d'une dyspnée d'effort et d'une lassitude extrême des membres inférieurs. Fortifiants et repos lui furent prescrits mais sans succès. Le médecin traitant constate une tachycardie qui s'accentue au fil des jours jusqu'à 150 et plus, les œdèmes s'amplifient et deviennent quasi-permanents. Un cardiologue est alors consulté. Il note, outre la tachycardie assez importante, la dyspnée d'effort et l'asthénie, un souffle systolique endo apexien, irradiant le long du bord gauche du sternum et vers le creux axillaire. Un traitement digitalo diurétique est alors conseillé. Quelques temps après, on note simplement une tachycardie à 100, l'insuffisance cardiaque semble regresser, et la radioscopie montre un coeur un peu moins gros.

A titre d'essai, on a interrompu pendant 8 jours la digitale pour la remplacer par un neuro sédatif. Le test fut concluant, car l'insuffisance cardiaque reprit de plus belle (œdèmes, tachycardie, galop présystolique de pointe mais pas de stase pulmonaire, ni hépatomégalie). Dans les premiers jours de l'année 1967 on pouvait voir en scopie un gros cœur mais avec une cinétique normale. Un cardiogramme apexien révélait aussi des altérations sévères : une onde A forte et un plateau systolique effondré témoignant d'une modification de la valeur fonctionnelle du myocarde, une onde E acuminée témoignant d'une insuffisance mitrale fonctionnelle. On pense donc, à se stade, à une myocardite aiguë, d'étiologie inconnue, et évoluant inexorablement vers une insuffisance cardiaque irréductible.

En avril 1967, les signes d'insuffisance cardiaque se sont encore accentués, il y a une hépatomégalie nette mais non douloureuse avec reflux hépato jugulaire, en plus des signes antérieurs. L'auscultation cardiaque révèle un double souffle, systolique 2/6 et diastolique 1/6, latéro sternal gauche et remontant vers la clavicule gauche. Le souffle systolique passe aussi à droite et dans les vaisseaux du cou. Le souffle systolique s'accuse au niveau du

foyer pulmonaire, le deuxième bruit est claqué, dédoublé et même cela se ressent à la palpation. La pulsatilité artérielle est augmentée à tous les niveaux, les fémorales sont bien palpables. La tension artérielle est de 15/5 au membre inférieur. La différence est donc élevée et les indices oscillométriques sont environ de 6 aux quatre membres. La radioscopie montre une hyperpulsatilité de l'artère pulmonaire qui est dilatée avec saillie de l'arc moyen gauche. Le cœur est globuleux, légérement dilaté aux dépens des cavités ventriculaires droite et gauche. Le parenchyme pulmonaire est hypervascularisé avec dilatation de son arbre artériel (planche n° 1 et 2). L'E.C.G. montre un axe gauche et une surcharge ventriculaire gauche de type diastolique (planche n° 3).

Cet ensemble séméiologique évoque aux médecins et spécialistes, un canal artériel, une fistule aorto-pulmonaire, une communication inter-ventriculaire associée à une insuffisance aortique. En outre des examens biologiques sont faits dans le but d'éliminer une greffe bactérienne. Tous les résultats furent négatifs.

Il est alors décidé d'hospitaliser l'enfant dans le service de cardiologie de l'hôpital du Tondu à Bordeaux. Le séjour dure du 21 avril au 28 avril 1967. Le diagnostic retenu est alors celui d'une myocardite virale sans que l'on puisse identifier le virus responsable.

Un phonocardiogramme fait à cette époque montre les images de la planche n° 4.

L'enfant est donc renvoyé dans son foyer avec un traitement anti-inflammatoire, tonicardiaque et diurétique.

Deux mois après, il faut se rendre à l'évidence, ce traitement est totalement inefficace. L'électrocardiogramme révèle même une accentuation des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche (voir planche n° 5).

Cependant les médecins persistent dans l'hypothèse d'une myocardiopathie virale ayant atteint les trois tuniques : le péricarde en raison des brusques variations de volume cardiaque, le myocarde en raison de la surcharge ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme, l'endocarde en raison de l'impression stéthacoustique d'un obstacle sur la voie aortique. Le traitement digitalo-diurétique

est amplifié, associé à un traitement anti-inflammatoire comportant des dérivés salicylés, corticoïdes et ACTH.

En décembre 1967 on peut se rendre compte d'une petite amélioration de l'état général de l'enfant. L'hypertrophie cardiaque a un peu régressé comme semblent le prouver les deux orthodiagrammes (planche n° 6) tracés à six mois d'intervalle.

Mais cette amélioration n'étant pas constante et durable, pendant le mois de juillet 1968 la famille insiste alors vivement pour aller consulter le Docteur Perrotin dans le service du Professeur Soulié (Hôpital Broussais-Paris). Devant l'état de santé grave de l'enfant, ce premier décide de le garder en hospitalisation pour réduire l'insuffisance cardiaque, puis établir si possible un diagnostic précis. L'E.C.G. pratiqué le 23 juillet 1968 montre une fréquence à 115, rythme sinusal, axe à -5°, P et QRS de durée normale, une onde T négative en toutes précordiales, une discrète hypertrophie ventriculaire gauche et auriculaire droite. L'E.C.G. du 31 juillet 1968 présente à peu près les mêmes signes, sauf une fréquence à 97, axe à 5°, avec des ondes T plates en V4, V5, V6 (planche 7).

L'état de l'enfant est certes dramatique mais il faut noter les points suivants : l'hypertrophie cardiaque reste discrète, le souffle systolique intéresse le bord sternal gauche et irradie vers les vaisseaux du cou avec un bruit de galop. Les trajets artériels sont le siège de souffle systolique en leurs différents points d'auscultation. Le cœur présente un important éréthisme avec une cinétique puissante. La tension artérielle est à 14/3 avec un pouls très ample semblable à celui d'une insuffisance aortique (sans souffle diastolique). Sur le plan clinique toujours les œdèmes , la dyspnée, l'hépatomégalie . Les artères pulmonaires sont très battantes et expansives lors de l'examen radioscopique.

Il faut souligner surtout l'augmentation de la vitesse circulatoire et celle du débit cardiaque qui, à deux reprises a montré des chiffres doubles de la normale (6,6 l/minute et par mètre carré pour 3,3 normalement).

Le Professeur VERNANT (service du Professeur SOULIE) a donc émis en premier deux hypothèses diagnostiques:

celles de l'hyperthyroïdie et celle de la fistule artério-veineuse périphérique.

L'hyperthyroïdie est plausible sur les arguments suivants : un souffle et un frémissement sont perçus au niveau de la thyroïde mais devront être rattachés a postériori à l'éréthisme cardio-vasculaire. Les souffles sont perçus aussi sur les iliaques fémorales et humérales. L'enfant a maigri de 1 à 2 kg (1,44 m pour 34 kg), se plaint de soif et la thyroïde est palpable. Mais la fixation de l'iode 131 est normale (6 h : 12 %, 24 h : 34 %) et le réflexogramme achilléen est à 240 m/sec. Et puis l'apathie, la dyspnée, les œdèmes de cet enfant, un métabolisme basal diminué de 18,2 % n'évoquent pas l'hyperthyroïdie du tout.

La fistule artério-veineuse périphérique, responsable classiquement d'une insuffisance cardiaque à haut débit, était donc plausible à la vue des premiers résultats des investigations hémodynamiques. Une aortographie élimina vite cette hypothèse. Tout au plus, elle montra une circulation rapide du produit radio-opaque.

Cependant un début de traitement par le Lugol à raison de 20 gouttes par jour pendant 10 jours avec arrêt de la digitaline, des diurétiques et prescription d'un régime désodé, se révéla extraordinairement bienfaiteur. L'arrêt du lugol n'entraîne pas de réponse hyperthyroïdique, tandis que l'iodémie hormonale est à 4γ/100 ml avec une iodémie totale supérieure à 40 γ. Le professeur VERNANT demande alors au Professeur DELZANT (service du Professeur Gilbert DREYFUS.PITIE-SALPETRIERE) d'admettre le 12 août 1968 cet enfant pour confirmer cette hyperthyroïdie. Un test de Hamolsky est refait le 26 août. Il est à 0,95, donc constant dans sa normalité. Il ne fut pas imposé à l'enfant de nouvelles charges en produits radio-actifs.

Le cliché pulmonaire (planche 8) montre un coeur apparemment plus gros.

A ce stade de la démarche diagnostique nous sommes donc en présence d'un garçon de 12 ans qui présente une insuffisance cardiaque à débit élevé, chez lequel peuvent être exclues l'hyperthyroïdie et la fistule artério-veineuse périphérique. Il présente en outre quelques

malformations somatiques : faciès asymétrique, épicanthus, oreilles mal ourlées, implantation basse des cheveux, cubitus valgus, anomalies des dermatoglyphes et gynécomastie bilatérale.

Cependant son caryotype est normal : 46 + XY et son âge osseux correspond à son âge civil. Cet enfant développe en plus de sa pathologie cardiaque, un syndrome neuro-musculaire dont les signes deviennent de plus en plus nets au fil des jours, et pour lequel il est examiné par le Professeur CASTAIGNE.

La station debout avec les yeux fermés entraîne une légère instabilité, mais sans élargissement du polygone de sustentation. Il n'y a pas de chute.

Il existe par ailleurs un léger steppage (à noter qu'il a les pieds plats). L'exploration de la force musculaire révèle pour le membre supérieur une conservation de tous les mouvements avec des amplitudes normales tant pour la racine que pour les extrémités. Pour le membre inférieur il existe une diminution de force des ischio-jambiers de façon symétrique et également des muscles de la loge antérieure de la jambe. Il ne peut marcher sur les talons. Le redressement du tronc est impossible en décubitus. Les réflexes au membre supérieur sont présents et normaux. Ceux des membres inférieurs sont faibles et les achilléens absents. La sensibilité superficielle est bonne. A la recherche de la sensibilité profonde, on met en évidence des erreurs dans la position des orteils et une douleur à la pression des masses musculaires. La stéréognosie est normale ainsi que la coordination. Il est en outre noté un nystagmus horizontal.

L'aldolase et la créatine phosphokinase sont dosées et donnent respectivement 3 m U/ml et 0,7 m U/ml, soit des valeurs normales.

Ce syndrome neurogène périphérique fait penser, associé avec l'atteinte cardiaque, à une amylose. Un électro-myogramme est donc fait ainsi qu'une biopsie gingivale. Cette dernière ne révèle pas d'image de métachromasie et exclut donc une amylose. Si les diagnostics de collagénose et d'affection dégénérative ont pu être éliminés, on en reste cependant au diagnostic très imprécis de syndrôme

neurogène périphérique d'étiologie inconnue ou d'affection dégénérative sans qu'existe, malgré nos présomptions, le moindre contexte familial en faveur de cette hypothèse. Au total, le tableau neurologique présenté à cette époque évoque une hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse de type Friedreich ou une forme de passage entre la maladie de Friedreich et celle de Charcot-Marie.

Un dernier diagnostic peut être alors envisagé, bien qu'aucun argument ne puisse de prime abord l'étayer, c'est celui d'une *carence en thiamine* (hypothèse émise par le Docteur Outzekowsky).

Un dosage de l'acide pyruvique est aussitôt demandé. Il est à 20 mg/l pour une normale de 6 à 12 mg/l. Quelques jours après, le 31 août 1968, on effectue une épreuve d'hyperpyruvicémie provoquée qui révèle les chiffres suivants :

T = 0' 15 mg/l
T = 30' 18 mg/l
T = 60' 18,5 mg/l
T = 90' 16,5 mg/l

Donc on est en présence d'une courbe pathologique de pyruvicémie qui peut confirmer éventuellement cette hypothèse.

L'enquête alimentaire effectuée auprès des parents de l'enfant, à plusieurs reprises, ne révèla jamais de déséquilibre alimentaire tant au point de vue qualitatif que quantitatif. En outre cette enquête permit d'éliminer formellement toute intoxication éthylique, volontaire ou non, chez ce jeune patient.

Restait donc pour expliquer cette carence en thiamine l'hypothèse d'une malabsorption digestive. La clinique restait muette devant une telle proposition et les examens paracliniques (test au D xylose, étude de l'absorption des lipides, protides, glucides, clichés radiographiques multiples, soit simples soit en opacification, étude coprologique) n'ont jamais pû apporter le moindre indice favorable à cette hypothèse.

On rechercha également une tubulopathie rénale mais phosphaturie, glycosurie des 24 h, aminoacidurie,

cléarance du mannitol, de l'urée, du P.A.H., restèrent dans les limites normales. Une lésion rénale avec élimination excessive de thiamine fut donc exclue.

Puisque la thiamine était absorbée en quantité suffisante, que son transit et absorption étaient corrects, il restait dans les propositions diagnostiques, un éventuel trouble du métabolisme de la thiamine.

Le 19 septembre 1968 : est entreprise à titre d'essai, une thérapeutique par la vitamine B_1 exclusivement à la dose de 250 mg/J par voie intra-musculaire.

Dès le *20 septembre 1968*, les œdèmes ont *complètement* disparu, le pouls est à *80 mn* (sans digitale). Sur le plan de la symptomatologie nerveuse, les réflexes rotuliens sont indubitablement *retrouvés* ainsi qu'un achilléen, et il n'y a plus d'erreur dans le sens de la position des orteils. Les autres signes nerveux primitivement constatés ne sont pas encore modifiés.

Le 21 septembre 1968, la marche sur les talons devient possible et l'enfant peut se relever de la position accroupie.

Le 23 septembre 1968, J. M. DEL... se sent beaucoup mieux, n'est plus essouflé et les souffles cardiaques et vasculaires ne sont plus entendus.

C'est donc fin septembre 1968 que ce jeune homme quitte le service avec une prescription de 250 mg de vitamine B_1 intra-musculaire par jour.

Son état cardiaque et neurologique est très nettement amélioré lors de sa sortie.

Cette vitaminothérapie substitutive semble donc concluante et confirme de ce fait l'hypothèse étiologique d'une avitaminose B_1.

En décembre 1968, J.M. DEL... est hospitalisé à nouveau au Centre Hospitalier intercommunal de Créteil pour un bilan complet et pour une exploration précise du métabolisme de la vitamine B_1 dans son organisme.

La vitaminothérapie est interrompue le 8/12/68.

L'amélioration est manifeste sur les plans cardiaque et neurologique. L'enfant peut courir, se livrer à

tous les jeux sans dyspnée d'effort, ni œdèmes. Il peut marcher sur les talons, s'accroupir, se relever sans difficulté.

L'examen clinique révèle encore une tachycardie à 88/mn et l'électrocardiogramme du 27 décembre 1968 montre une fréquence à 100/mn (planche 9).

L'aspect de la silhouette cardiaque en radiographie est bien meilleur comme on peut en juger sur les clichés (planche 10).

Il n'existe plus de souffle dans les aires précordiales et sur les différents trajets artériels. Il est pratiqué à cette date une nouvelle estimation de l'hémodynamique cardiaque par isotope radioactif. Celle-ci révèle un index cardiaque à 3,7 l/mn/m^2 pour une normale égale à 3,3 l + 0,7 mn/m^2.

Le professeur J.P. TILLEMENT (20) est alors sollicité pour effectuer des dosages sanguins et urinaires de la thiamine à l'état basal et après charge orale.

La méthode de dosage employée est celle du thiochrome. La thiamine est oxydée par le ferricyanure ou le permanganate en milieu alcalin, et se transforme en une substance de fluorescence bleue : le thiochrome dosé au spectrofluorimètre. La thiamine libre, présente dans chaque échantillon, est d'abord dosée directement. On incube ensuite une partie du prélèvement avec une solution de phosphatase acide sigma qui hydrolyse les esters phosphoriques, lesquels libèrent alors de la thiamine libre. Celle-ci sera alors dosée de la même façon. On déduit ensuite par différence l'ensemble des dérivés phosphorylés (monophosphothiamine, biphosphothiamine ou cocarboxylase et tétraphosphothiamine) qui constitue à l'état normal 75 % de la thiaminémie totale. Les normes sont ainsi de 1,2 ± 0,5 µg/100 ml pour la thiamine libre et 3,5 ± 0,3 µg par 100 ml pour la thiamine phosphorylée.

Les premiers résultats sont forts surprenants comme on peut le voir dans le tableau ci-après.

DATES	*THIAMINE SANGUINE γ/100 ml*		*THIAMINURIE mg/24h*	
B_1 IM arrêté le 2.1.69	*libre N = 1,2 + 0,5*	*phosphorylée N = 3,50 + 0,3*	*libre N = variable*	*phosphorylée N = absence*
6.1.69			984	866
7.1.69			480	0
8.1.69	4,9	0	612	0
1,50 g B_1 per-os				
9.1.69	5,1	0		

Après 6 à 7 jours d'arrêt de vitamines B_1 par voie parentérale, on ne trouve absolument aucune forme phosphorylée dans le sang. La thiaminémie totale est sensiblement normale avant et après absorption de 1,50 de vitamine B_1 per os, mais pour autant cette prise entérale ne fait pas apparaître de formes phosphorylées. La totalité de la thiamine est donc sous forme libre dans son sang.

Ces premiers dosages nous montrent donc que dans le cas de J.M. DEL... la thiamine est absorbée très correctement mais qu'elle n'est pas pour autant phosphorylée. Il n'avait jamais à cette époque été rapporté de cas similaires d'une telle anomalie biochimique.

Les parents acceptent volontiers, devant la rareté de ce cas de se prêter à des examens complémentaires.

Les épreuves d'hyperpyruvicémie provoquée, pratiquées sur chacun d'eux, n'ont jamais révélé d'anomalies pouvant impliquer une origine héréditaire.

L'enfant rentre donc chez lui avec pour toute thérapeutique 500 mg/j de vitamine B_1 per-os en deux prises.

Nous discuterons plus loin du choix de la thérapeutique : traitement par la vitamine B_1 sous forme de chlorhydrate ou par son ester phosphorique : la cocarboxylase.

Une troisième hospitalisation "de contrôle" est effectuée en mars-avril 1969. Un bilan rénal complet, un test d'absorption intestinale, une cuprémie sont demandés. Les résultats sont normaux pour chacun de ces bilans. Des dosages de la vitamine B_1 sanguine, urinaire et fécale sont alors entrepris.

Et voici les résultats dans le tableau ci-après.

La charge orale (1,50 g) en une seule prise montre une élimination très importante de la vitamine B_1 dans les selles, sans apparition de formes phosphorylées sanguines.

En revanche, l'injection I.M. de 500 mg de B_1 montre une nette augmentation de la thiamine sanguine tant pour la forme libre que phosphorylée. A ce stade les dosages de thiamine dans les différents secteurs tendraient à prouver un défaut d'absorption de la vitamine B_1.

NORMES / DATES	THIAMINE SANGUINE γ/100 ml		THIAMINURIE mg/24h		Thiamine fécale mg/24 h	REMARQUES
	libre	phosphorylée	libre	phosphorylée		
2.4.69			0,71		0,55	traitement per os arrêté le 27.3.69
4.4.69			1,03		0,51	
5.4.69	2,30	1,50				
7.4.69	1,50 g de B_1 per os en une seule prise à 9 h					
8.4.69	2,70	0,30	34		531,60	
9.4.69			3,55		424,90	
10.4.69	3	3,20				
Injection IM de 500 mg de vitamine B_1						
11.4.69	7,60	2,40	317		20,6	
12.4.69			3,36		5,10	
13.4.69			3,72		2,20	

Quoiqu'il en soit depuis deux mois de traitement par 500 mg/j de vitamine B_1, l'enfant ne présente plus d'insuffisance cardiaque, ni de signes de neuropathie périphérique. L'examen électrique des muscles effectué par les Docteurs CHOURAQUI et VERLEY se révèle quasi normal, avec par rapport aux examens précédents, des signes de réparation très nets. L'E.C.G. est identique aux précédents.

Des dosages sont effectués chez deux enfants de même âge environ que notre patient. Ils montrent une phosphorylation normale et des éliminations urinaires et fécales normales qui nous sont utiles à titre de comparaison avec le cas de J.M. DEL...

Nous observons donc que chez le premier témoin le taux de thiamine phosphorylée est multiplié par 3,6 en moyenne sur les deux jours consécutifs à la charge orale (4,62 fois le taux de base), alors que chez le deuxième témoin ce taux est multiplié par 1,66 en moyenne (5,5 fois le taux de base).

Le taux de thiamine libre est multiplié par 1,66 en moyenne chez le premier témoin (1,38 fois le taux de base), alors que chez le deuxième témoin ce taux est multiplié par 3,6 (soit 3 fois le taux de base). Les résultats de J.M. DEL... sont donc totalement discordants par rapport à ceux des deux témoins et l'élimination fécale de la thiamine est chez lui, précoce et importante. Après charge orale, sa thiamine libre est environ 2,5 fois le taux normal de référence (il se situe donc entre les 2 témoins) alors que sa thiamine phosphorylée est seulement 0,78 fois le taux normal de référence. Il est donc alors très au-dessous des chiffres retrouvés chez les deux témoins.

L'enfant rentre donc chez lui avec une prescription de 250 mg/j de vitamine B_1. Tout se passe bien jusqu'à la fin novembre 1969. Il peut jouer sans problème (son médecin le voit régulièrement) et il entreprend une scolarité qui se présente sous de bons auspices. Un épisode grippal, apparu à la fin novembre 1969, le fait un peu rechuter. La symptomatologie reprend à minima : dyspnée d'effort, tachycardie à 120, T.A. à 16 maximum, fatigue. Le médecin traitant double alors la posologie soit 500 mg et les signes semblent s'amender. Un nouveau dosage de la thiamine est effectué lors d'une brève hospitalisation en janvier 1970.

Dates	Thiamine administrée	Thiaminémie en µg/100 ml		Thiaminurie mg/24 h libre	Selles µg/24 h libre
		libre	phosphorylée		
1er témoin : P. BE... Juin 1969.					
18		1,5	4,5	0,26	0
19 9 h	1,5g per os				
19 21 h		1,9	10,5		
20		3,1	21,9	35,4	133
21				10,9	1190
22				1,46	50
23				0,77	0
2ème témoin : G. SA... sept-oct.					
29		0,2	3,0	0,3	0,5
30	1,5 g per os				
1		3,5	20	27,4	3,1
2		3,7	18,8	4,4	703,0
3				2,1	308,2
4				1,3	26,5

Comme on le voit dans le tableau ci-dessous, la charge orale fait apparaître des formes phosphorylées à un taux quasi normal (alors que normalement on aurait dû avoir des chiffres bien supérieurs).

NORMES	*Thiamine sanguine γ/100 ml*		*Thiaminurie mg/24 h*		*Remarques*
DATES	*libre*	*phosphor.*	*libre*	*phos.*	
12.1.70	6,06	traces	0,27		arrêt trait. B_1 per os le 30.12.69
13.1.70	5,06	1	0,23		
14.1.70	3,96	0,6	0,40		
15.1.70	1 g vitamine B_1 per os				
16.1.70	8,86	4,2	17,4		

Un réflexogramme pratiqué lors de cette hospitalisation est à 260 mn/sec (normal).

A partir de cette époque, l'enfant est surveillé soit par son médecin traitant soit par les médecins hospitaliers.

Tous les paramètres cliniques et paracliniques sont normaux, l'enfant ne se plaint de rien et mène une vie sensiblement normale sous couverture thérapeutique.

Nous avons eu l'occasion de revoir J.M. DEL... en juillet 1976 dans un centre d'Aide par le Travail.

Sa scolarité avait bien été reprise depuis 1970 mais, bien qu'elle ne fût pas interrompue par de nouvelles hospitalisations, elle n'avait pas donné les résultats escomptés. Ce jeune homme a un poids de 48 kg pour 1,62 m. Il se présenta aux différents membres de l'équipe médicale sous un jour un peu défavorable, que l'on attribua vite à

un manque de culture, bien qu'il existe cependant une note caractérielle indubitable. Sa dyspnée d'effort est nette (pas plus de 400 m ou de 3 étages sans un bref arrêt).

Le malade se plaint aussi de lourdeur dans les jambes, mais n'a pas d'oedèmes ni d'hépatalgie d'effort. Il ne ressent aucun précordialgie et ne relate aucun trouble d'ordre vasculaire.

L'examen physique après dix minutes de repos révèle l'absence de cyanose des extrémités, un rythme respiratoire normal, une T.A. à 15/8, un pouls à 82. Les bruits du coeur sont bien frappés, réguliers, un peu rapides, peut-être existe-t-il selon les périodes d'auscultation un souffle systolique de pointe cotable 1/6, en début de systole, et un peu rugueux. Il n'y a pas de signes d'insuffisance cardiaque gauche ou droite. La flèche hépatique est de 11 cm, sans reflux hépato-jugulaire. Les pouls périphériques sont bien perçus à tous les niveaux.

L'E.C.G. montre un rythme sinusal à 80, axe de Q.R.S. + 30, zone transitionnelle en V1 d'où prédominance G ; P.R. = 0,08. Pas de trouble de la repolarisation (planche 12).

L'image thoracique est normale (planche 13).

On ne retrouve plus aucun des autres signes cliniques notés durant les hospitalisations.

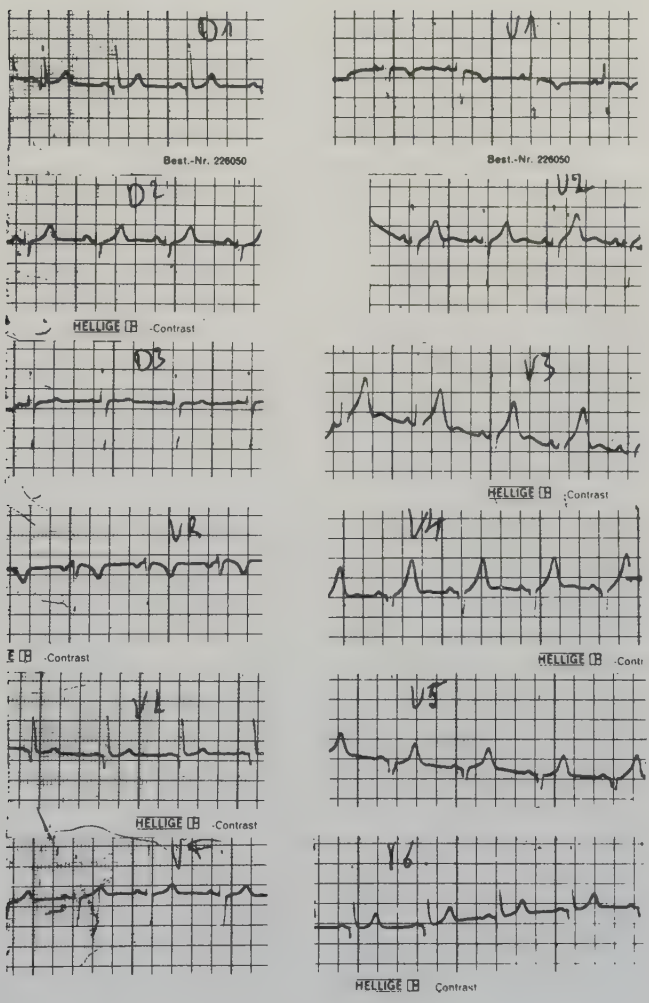
Son côté caractériel provoque encore chez lui des rechutes imputables au refus de la thérapeutique orale ou à sa prise très irrégulière.

La réapparition d'une dyspnée d'effort trop importante et des difficultés à la marche le ramènent alors à une attitude plus coopérante. Il semble que la dose minima soit pour lui de 500 mg de B_1/jour per os avec parfois des passages à 1 g/jour lors d'épisodes intercurrents ou de brèves décompensations. Il n'a jamais été repris la voie intra-musculaire ni été essayé d'autres thérapeutiques de fond.

∞∞∞∞

ECG

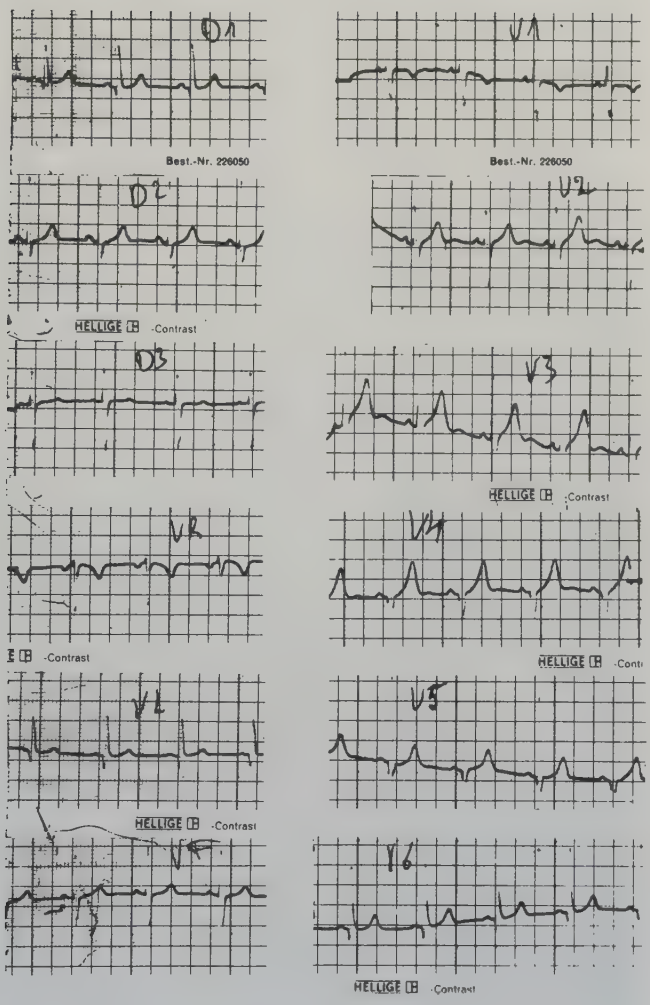
JM DEL... 13.10.76



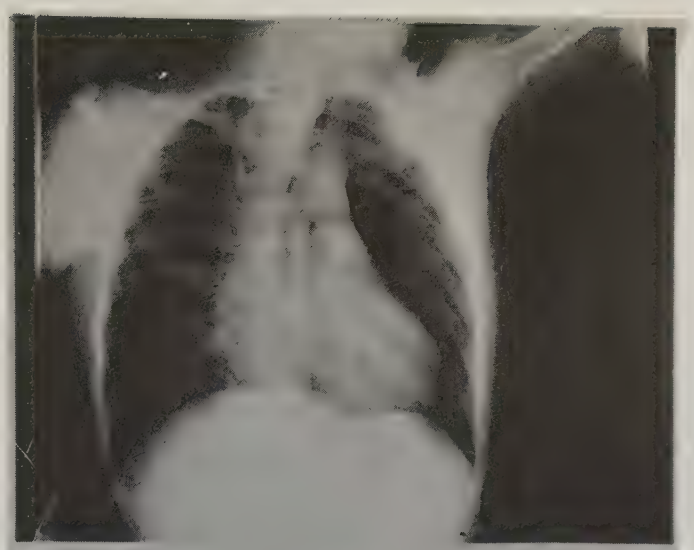
Tracé normal. Axe QRS à -5°

ECG

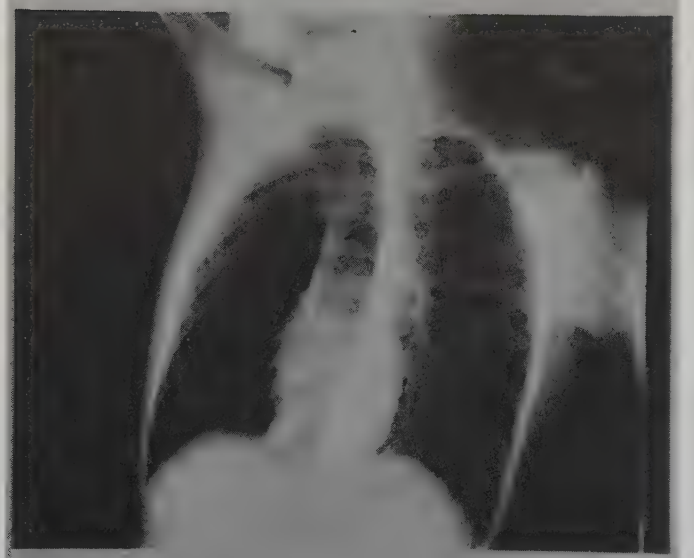
JM DEL... 13.10.76



Tracé normal. Axe QRS à -5°



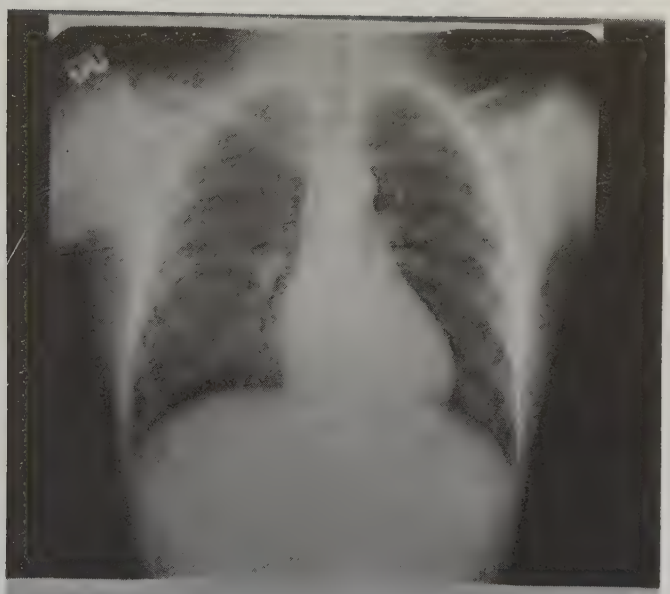
O A D



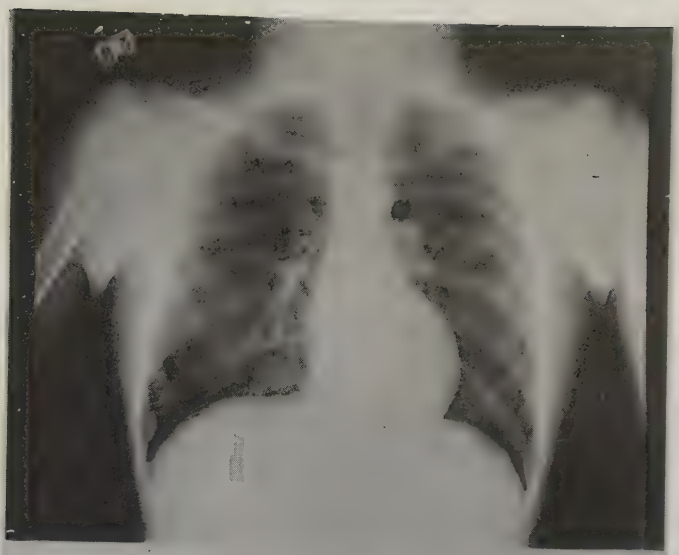
O A G

Images pulmonaires et cardiaques normales

Image cardiaque et parenchymateuse normales

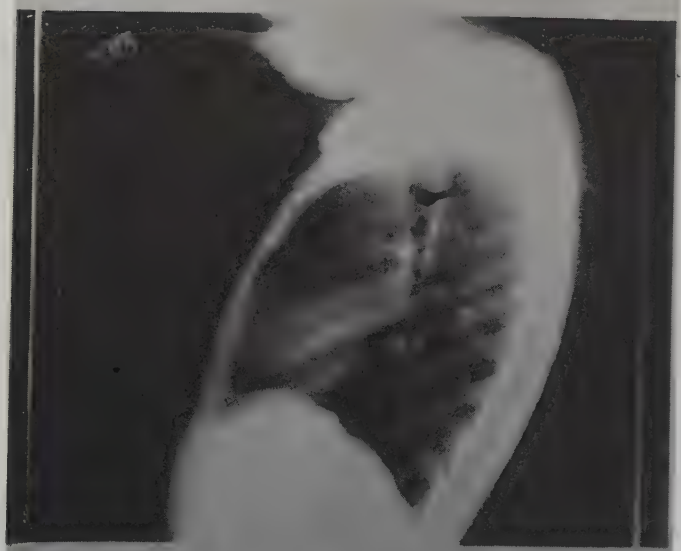


Silhouette cardiaque élargie aux dépens du V.G.
Surcharge hilaire bilatérale avec accentuation
de la trame bronchique.

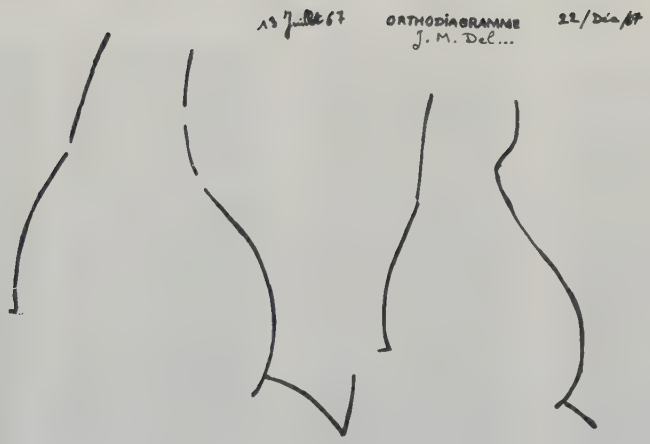


Face

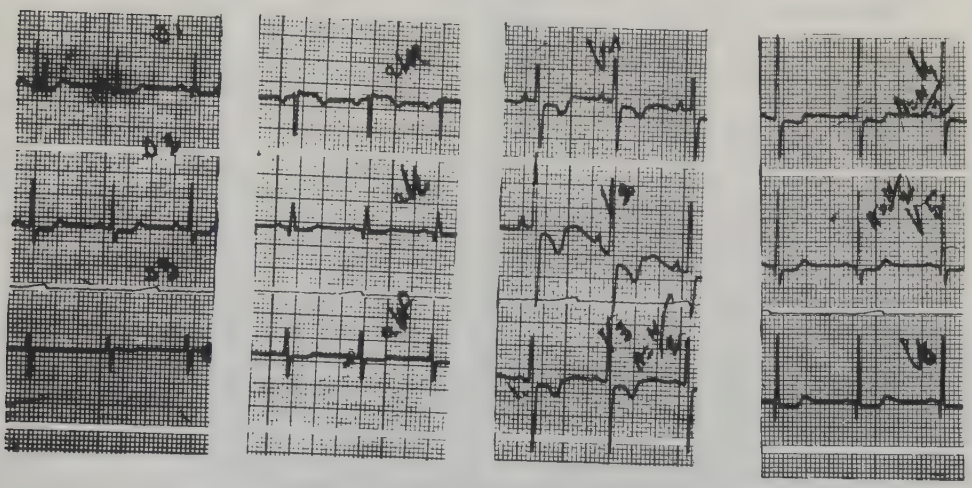
Images thoraciques normales



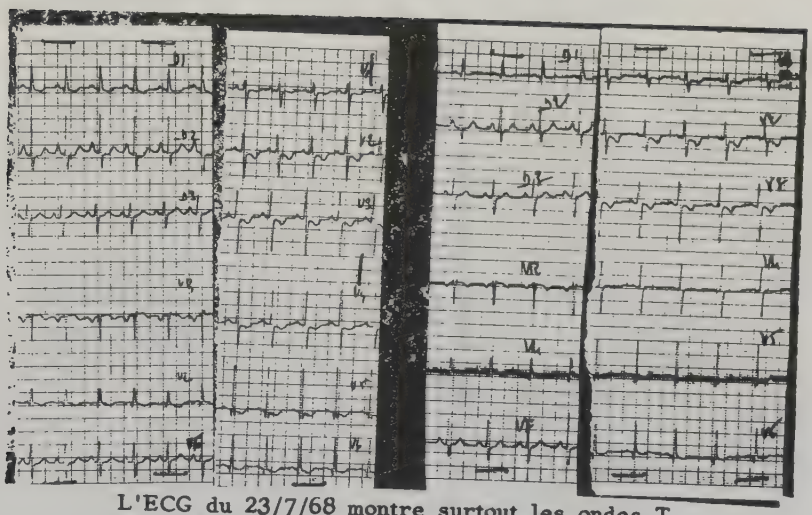
Profil


13 Juillet 67
ORTHODIAGRAMME
J. M. Del...
22/Déc/67

ECG JM DEL... 20-7-67



Les signes sont à peu près identiques à ceux de l'E.C.G. du 18/4/67, avec des signes d'hypertrophie ventriculaire G plus nets.

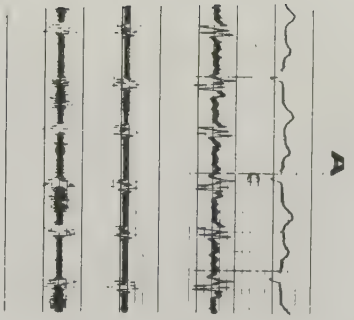


L'ECG du 23/7/68 montre surtout les ondes T inversées en toutes précordiales et l'apparition de signes d'hypertrophie auriculaire droite.

L'ECG du 31/7/68 révèle une amélioration des troubles de la repolarisation et une diminution des ondes P.

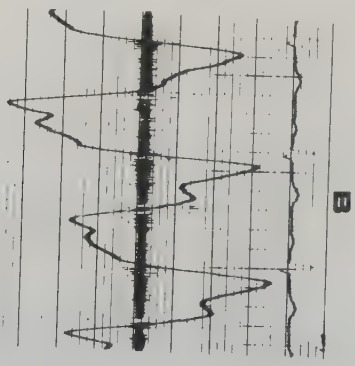
A/.- PHONO

souffle protosystolique maximum au foyer pulmonaire.
Eclat du 2° bruit maximum au foyer pulmonaire.
Dédoublement de B2 serré.



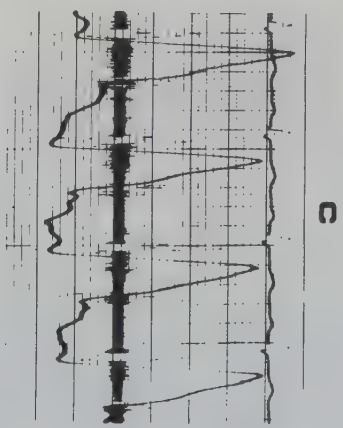
B/.- APEXOGRAMME

onde a normale
plateau systolique descendant avec ressaut télésystolique
Onde Om profonde
Onde e de remplissage rapide, marquée.

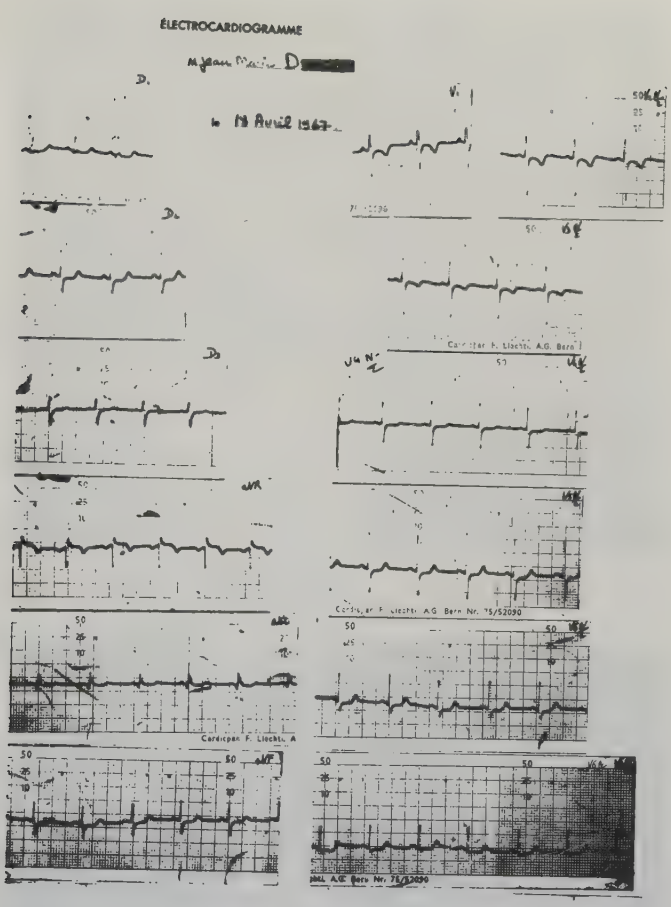


C/.- CAROTIDOGRAMME

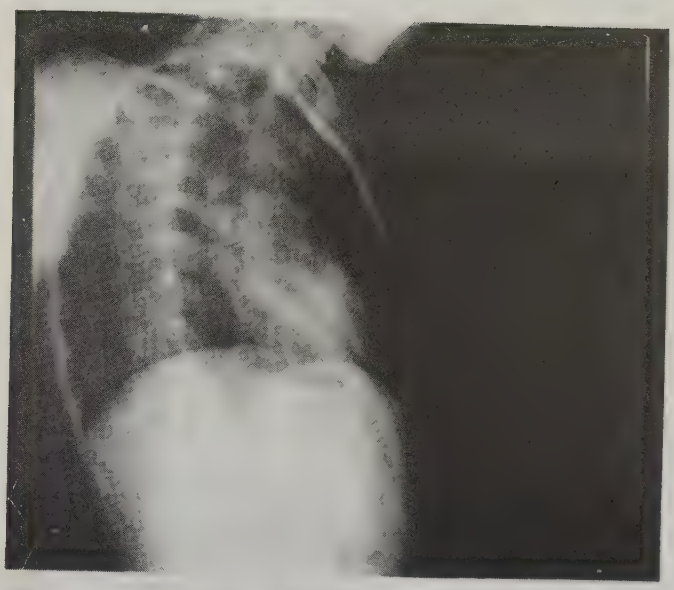
aspect pointu à tendance symétrique.
Incisure catacrote d'implantation basse.
Durée d'éjection systolique raccourcie (22/100).



Aspect global d'augmentation du débit du V.G. avec diminution de la compliance myocardique.

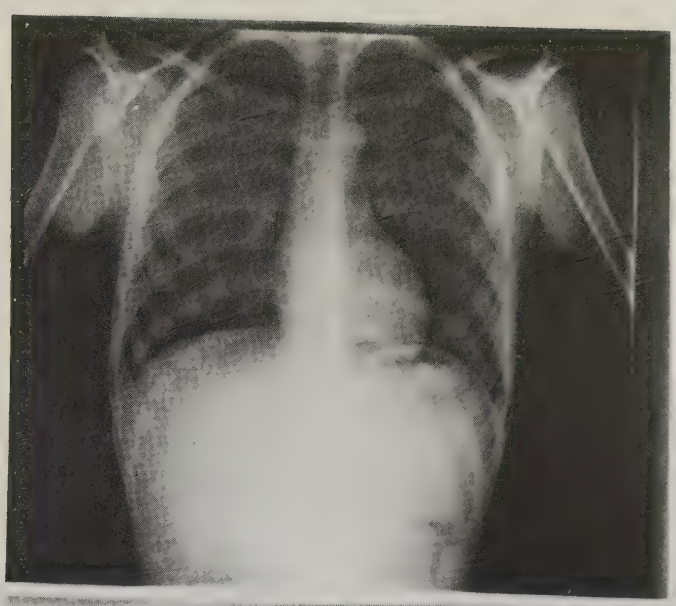


Rythme sinusal à 83 /mn
Durées de P, QRS,et QT normales
Axe de QRS à -5°
Ondes Q fines et droites en D1 et aVL
Retard de la déflexion intrinsécoïde
Segment RST sous décalé et rigide en V5,V6 et V7
Onde T négative de V1 à V4
(aspect non forcément pathologique)
Crochetage de QRS en D3, aVL, aVF
Indice de White-Bock et Sokolow-Lyon :normaux



20/4/67
Incidence oblique antérieure droite

Incidence oblique antérieure gauche

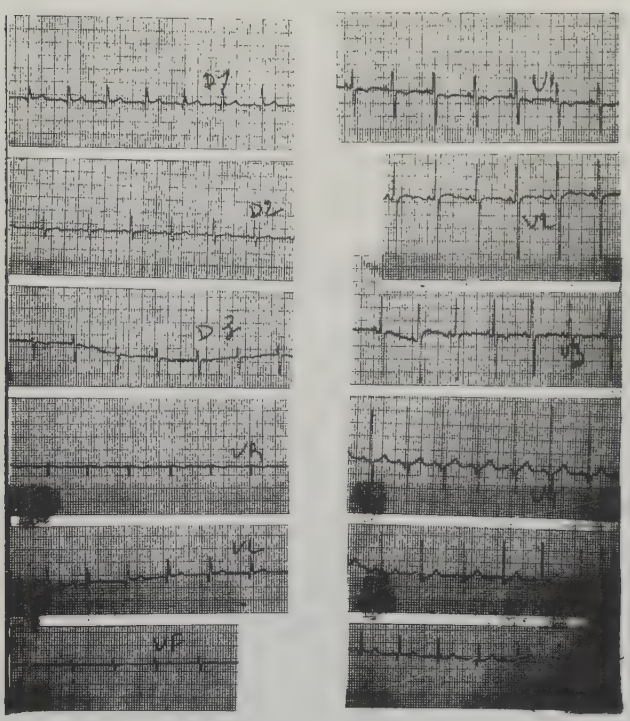


20/4/67 Face

Saillie de l'arc moyen gauche
Aspect hypervascularisé du
parenchyme pulmonaire

20/4/67 profil

ECG JM DEL... 27-12-68



Fréquence à 100/mn. Sinusal
Axe QRS horizontal
Ondes Q fines en D1, aVL, V4,V5,V6
Indice Sokolow-Lyon: normal (36)
Durées P, QRS,QT normales

TROISIEME PARTIE

D I S C U S S I O N

Φ

La lecture de cette observation montre le caractère exceptionnel et même original de celle-ci. En effet malgré une recherche bibliographique longue et minutieuse nous n'avons pas eu connaissance de cas analogues, c'est-à-dire de manifestations béribériques chez l'homme, par défaut de phosphorylation de la vitamine B_1. C'est donc le premier cas observé et publié.

Dans le cadre des myocardiopathies "d'allure primitive" les effets cardiaques d'une carence en vitamine B_1 ont bien été étudiés, et ce depuis fort longtemps, ainsi que les manifestations neurologiques. Les signes cliniques, leur ordre d'apparition, leur évolution, leur traitement, sont bien codifiés dans les avitaminoses B_1 carentielles.

Ce qui fait l'objet d'une littérature et d'études encore plus complètes c'est ce que VAN BOGAERT avait proposé d'appeler en 1939 "le béribéri alcoolique". La description qu'en fit VAQUEZ en 1921 dans son "traité des maladies du cœur" est encore valable. De nombreux auteurs étudièrent ensuite ce sujet.

EVANS a fait du cœur des alcooliques une entité clinique particulière. Selon lui, il existe certes un syndrome de déficit vitaminique mais en plus il existe une véritable myocardiopathie due à la toxicité propre de l'alcool sur le myocarde. Les aspects électrocardiographiques de celle-là et leur évolution en fonction de l'intoxication sont bien connus.

ETUDE CLINIQUE COMPARATIVE

Toute différentes des avitaminoses B_1 d'origine carentielle ou alcoolique, nous apparaît l'étude détaillée du cas d'avitaminose B_1 de J.M. DEL... Elle nous montre à la perfection un cas de béribéri avec ses manifestations cardio-vasculaires et neurologiques, comparable aux formes "classiques". L'enfant présentait peu de *signes généraux*, si ce n'est parfois une température à 37°5, 37°8 (WEISS et PLATT avait noté quelques cas de fièvre inexpliqués). La classique vasodilatation cutanée avec chute des résistances périphériques due à l'accumulation de métabolites acides (acides pyruvique et lactique) avec sueur, rougeur, chaleur n'a jamais été notée ; notre patient a été trouvé au contraire plutôt pâle. Un bon nombre des *symptômes fonctionnels* courants sont retrouvés : fatigue, palpitations, dyspnée même en décubitus, sensation de constriction thoracique, parathésies et fourmillements des membres inférieurs avec impression de crampes ou douleurs. La symptomatologie digestive est absente, même la sensation de barre épigastrique qui, selon TEP THO (19) serait pathognomique.

Sur le plan *cardio-vasculaire* proprement dit, le choc de pointe est bien perçu, même un peu dur, le cœur est rapide mais régulier. Jamais nous n'avons observé d'arythmies. Mais ce qui est typique, et aurait pu d'emblée aiguiller vers le diagnostic, c'est la résistance de cette tachycardie à la digitaline. On retrouve le souffle systolique (endo-apéxien à irradiation latéro-sternale gauche chez notre patient) et un bruit de galop. Le pouls a été noté ample, la tension artérielle est bonne, normale, les veines jugulaires sont turgescentes, le foie est nettement de type cardiaque avec reflux hépato-jugulaire, les œdèmes des membres inférieurs sont nets. A ce sujet des auteurs comme KEEFER (12) et RAOULT (15) ne les attribuent

ETUDE CLINIQUE COMPARATIVE

Toute différentes des avitaminoses B_1 d'origine carentielle ou alcoolique, nous apparaît l'étude détaillée du cas d'avitaminose B_1 de J.M. DEL... Elle nous montre à la perfection un cas de béribéri avec ses manifestations cardio-vasculaires et neurologiques, comparable aux formes "classiques". L'enfant présentait peu de *signes généraux*, si ce n'est parfois une température à 37°5, 37°8 (WEISS et PLATT avait noté quelques cas de fièvre inexpliqués). La classique vasodilatation cutanée avec chute des résistances périphériques due à l'accumulation de métabolites acides (acides pyruvique et lactique) avec sueur, rougeur, chaleur n'a jamais été notée ; notre patient a été trouvé au contraire plutôt pâle. Un bon nombre des *symptômes fonctionnels* courants sont retrouvés : fatigue, palpitations, dyspnée même en décubitus, sensation de constriction thoracique, parathésies et fourmillements des membres inférieurs avec impression de crampes ou douleurs. La symptomatologie digestive est absente, même la sensation de barre épigastrique qui, selon TEP THO (19) serait pathognomique.

Sur le plan *cardio-vasculaire* proprement dit, le choc de pointe est bien perçu, même un peu dur, le cœur est rapide mais régulier. Jamais nous n'avons observé d'arythmies. Mais ce qui est typique, et aurait pu d'emblée aiguiller vers le diagnostic, c'est la résistance de cette tachycardie à la digitaline. On retrouve le souffle systolique (endo-apéxien à irradiation latéro-sternale gauche chez notre patient) et un bruit de galop. Le pouls a été noté ample, la tension artérielle est bonne, normale, les veines jugulaires sont turgescentes, le foie est nettement de type cardiaque avec reflux hépato-jugulaire, les œdèmes des membres inférieurs sont nets. A ce sujet des auteurs comme KEEFER (12) et RAOULT (15) ne les attribuent

pas forcément à une insuffisance ventriculaire droite mais aussi à l'extravasation plasmatique due à la vasodilatation capillaire associé à la perte du tonus de celui-ci.

Des investigations aux *rayons X* confirment une fois de plus chez J.M. DEL... ce diagnostic. Le cœur est bien augmenté de volume, tant aux dépens des cavités droites que gauches. Ce qui est encore plus caractéristique, c'est la très grande pulsatilité de l'artère pulmonaire en radioscopie. Le parenchyme pulmonaire semblait même plus vascularisé que normalement.

L'aortographie avait révélé en outre une vitesse circulatoire anormalement élevée, et infirmé en même temps une fistule artério-veineuse.

Il ne fut malheureusement jamais pratique *d'études des pressions* périphériques ou cardiaques mais tout laisse à supposer qu'elles auraient été élevées.

L'électrocardiogramme est en revanche plein d'enseignements. Si quelques auteurs déclarent qu'il n'y a pas de changement des tracés, nous nous rallierons plus volontiers à d'autres tels HASHIMOTO, CASANOVA, WEISS, WILKINS. En effet le rythme était sinusal et rapide, mais sans trouble du rythme ni de la conduction. Le voltage est nettement supérieur à la normale. Le complexe de repolarisation ventriculaire est modifié. Le segment S-T est sous-décalé avec une onde T ample et inversée dans les précordiales surtout droites et parfois gauches, nous avons noté aussi un aspect en M et W de l'onde de dépolarisation, signe déjà rapporté par CASANOVA. Ce qui est significatif, c'est la normalisation spectaculaire sous vitaminothérapie, alors que les effets de la digitale étaient discutables.

Un autre point de comparaison diagnostique est l'augmentation de l'hémodynamique cardiaque (multiplié par 2) (études faites avec des hématies marquées au chrome pour le volume sanguin et avec de l'albumine technétiée pour le débit.)

Nous ne reviendrons pas sur les œdèmes et les polynévrites qui font partie des images classiques du béribéri pour signaler que certains auteurs incluent dans les *manifestations nerveuses* des signes comme le nystagmus et la soif qui furent retrouvés chez ce patient mais nous hésitons à y inclure l'aspect caractériel de l'enfant.

Par contre nous affirmons n'avoir jamais trouvé de *lésions rénales* ou *hépatiques* car les bilans et explorations de ces organes sont toujours restés normaux. Il semble cependant que dans le cas de cet enfant, ce soit un trouble enzymatique au niveau de l'hépatocyte qui ait entraîné une pathologie béribérique mais il se peut qu'une lésion hépatique a minima ait entraîné une perturbation enzymatique de la thiamine-phosphokinase.

C'est donc bien un cas d'avitaminose B_1 avec sa forme"sèche et humide" que présente notre malade. Les difficultés d'établir ce diagnostic sont bien compréhensibles. D'abord l'incidence de cette maladie dans la population est extrêmement faible dans nos régions. Les carences multiples avec pluri-avitaminose se voient surtout dans les pays où sévit la mal-nutrition et chez les alcooliques. Ce n'est donc vraiment qu'en dernier que l'on peut évoquer un tel diagnostic chez un enfant bien nourri et sans aucune intoxication et qui ne présente aucun signe d'hypo-ou avitaminoses multiples.

D'autres diagnostics doivent être envisagés devant toute insuffisance cardiaque à haut débit. Tout d'abord on pense à l'hyperthyroïdie, ensuite à l'anémie, la maladie de Paget, les états fébriles, l'anévrysme artérioveineux. Ce n'est qu'après avoir éliminé ces diagnostics courants que l'on peut éventuellement penser à une avitaminose B_1.

ETUDE DE LA SPECIFICITE DE LA MALADIE OBSERVEE

Un problème cependant se pose de façon précise, ainsi que le soulignait très justement l'équipe qui a publié cette observation, c'est celui de la *spécificité* de la maladie observée.

En effet en premier lieu le dosage de la transcétolase nous apparaît, ainsi qu'à de nombreux auteurs dont CAMBIER et coll. (4), être un test plus précis que la simple pyruvicémie. L'étude l'activité transcétolasique des globules rouges ne fut jamais faite chez notre patient. En second lieu la réponse positive à la vitaminothérapie substitutive paraît surprenante alors que l'on pouvait s'attendre à voir chez cet enfant un traitement par la cocarboxylase.

Dans l'étude biochimique de la première partie nous avons vu que la thiamine phosphorylée est le coenzyme de la décarboxylase pyruvique et de la transcétolase dans le métabolisme des sucres (cf. pages 9 et 10).

L'étude de la pyruvicémie semble donc un test logique d'étude du degré d'avitaminose B_1. Mais on ne peut retenir une élévation de la pyruvicémie comme spécifique de l'hypovitaminose. En effet on la retrouve dans le travail musculaire exagéré, les régimes riches en glucides, les diabètes avec acidose, la fièvre, diverses toxémies, les cirrhoses, les polynévrites alcooliques.

Par contre la transcétolase, qui a pour coenzyme le TPP (thiamine pyro-phosphorylée), intervient dans la voie des pentoses pour former un sedoheptulose et un glycéraldéhyde. Le principe de dosage est le suivant. On ajoute à un mélange équilibré en ribose 5 phosphate, la transcétolase contenue dans un hémolysat érythrocytaire. L'élévation du sédoheptulose est jugée par colorimétrie. On détermine ensuite l'activité transcétolasique maximale sous

l'effet d'un excès de pyrophosphate de thiamine. C'est ce que l'on appelle l'effet TPP. Il s'exprime en pourcentage de l'activité spontanée. Ceci permet de faire la différence entre les baisses de l'activité transcétolasique par carence en TPP, et celles qui dépendent d'un défaut de synthèse de la fraction protéïque de l'enzyme ou d'un défaut de phosphorylation de la thiamine. Ces deux processus se déroulent dans le foie. Ce dernier test est indéniablement plus sensible et permet de dépister des carences même pré-cliniques.

Malheureusement le dosage de la transcétolase ne fut jamais effectué chez notre patient et la simple étude de la pyruvicémie laisse donc planer un doute quant à la spécificité de l'observation.

Ce dernier n'est pas levé pour autant par le résultat de l'épreuve thérapeutique. Le diagnostique de béribéri par carence en forme phosphorylée de la vitamine B_1 étant posé, il aurait semblé logique d'instituer un traitement non plus à base de thiamine, mais avec son dérivé pyrophosphorylé, la cocarboxylase, comme le souligne J.P. TILLEMENT (21). Une thérapeutique substitutive se conçoit en effet par l'administration du produit déficient et non pas d'un précurseur surtout s'il est prouvé que le blocage du métabolisme se fait entre les deux.

La cocarboxylase ne fut jamais essayé, car l'amélioration de l'état général de l'enfant, très atteint à l'époque, fut immédiate et spectaculaire. Aussi fut-il décidé de donner la priorité aux résultats thérapeutiques sur la théorie. La rapidité d'action du chlorydrate de thiamine intra-musculaire est difficilement compatible avec la notion d'un effet métabolique forcément lent. On peut donc suggérer un rôle direct de la thiamine libre au niveau du myocarde qui est d'ailleurs un des tissus les plus riches en thiamine.

Nous en arrivons donc à nous poser plusieurs questions auxquelles nous ne pourrons pas apporter de réponses faute d'examens.

Cet enfant présente-t-il un système de thiamine phosphokinase très "paresseux" qui peut éventuellement être réveillé par une charge orale ou de préférence parentérale en thiamine (chlorhydrate) ?

Ce système est-il potentiellement valable mais insuffisant par la faute d'une lésion hépatique ignorée ?

Le métabolisme de cet enfant est-il dévié par une quelconque cause vers la production de thiamine libre préférentiellement ?

Existerait-il à l'état physiologique chez cet enfant une substance antagoniste de la thiamine ou même une thiaminase ?

Ces quatre questions resteront donc sans réponse; en outre nous ne pouvons pas faire la comparaison avec des cas identiques, pour apporter quelques clartés sur cette observation.

ETUDE DE L'INCIDENCE GENETIQUE

Un autre problème se pose aussi : c'est celui du caractère génétique ou non de cette anomalie.

Nous avons cité au cours de l'observation des malformations somatiques que nous avons pu relever chez ce jeune homme. L'étude du caryotype a révélé en outre une formule normale. L'enquête sur la fratie et les parents a montré que ceux-ci étaient normaux en tous points, (et cet état se prolonge encore à ce jour). Cependant si on relit une publication, datant de quatre ans, de WAREMBOURG et coll. (23), on est fort surpris d'apprendre que le sujet dont la maladie constitue la première observation (éthylique notoire) avait une sœur qui a présenté une défaillance cardiaque globale avec dyspnée, tachycardie, importants œdèmes des membres inférieurs, sans anomalies radiologiques ou électrocardiographiques et qui a guéri par la vitaminothérapie B_1 seule alors que les autres thérapeutiques furent inefficaces. Devant le cas de ce frère et de cette sœur on est en droit d'évoquer une anomalie métabolique familiale, dont l'éclosion a eu lieu chez le frère grâce à l' éthylisme, et chez la sœur spontanément.

C'est pourquoi le dysmorphisme certain de notre patient, le cubitus valgus, l'anomalie des dermatoglyphes, la gynécomastie bilatérale, peuvent être des arguments de poids pour affirmer une tare de caractère récessif, à révélation tardive. Il sera intéressant de suivre l'éventuelle descendance de ce sujet et d'étudier la pénétrance de cette tare.

ETUDE DES FACTEURS POSSIBLES D'ECLOSION DE LA MALADIE

L'apparition tardive de cette maladie nous amène en outre à réfléchir sur les circonstances d'éclosion de celle-ci.

Une maladie intercurrente qui aurait perturbé le système enzymatique de cet enfant, est possible, mais jamais nous n'avons pû en retirer cette notion au cours des multiples interrogatoires subis par ce jeune homme. Signalons toutefois qu'avant l'éclosion de sa maladie, J.M. DEL... consultait rarement un médecin, et une maladie d'expression bénigne aurait pû passer inaperçue dans ces conditions.

Le rôle de la puberté et de l'activité musculaire concommitante semble plus plausible. L'enfant arrivait en effet au début de sa maladie en période pré-pubertaire (ce qui fut d'ailleurs confirmé par des dosages hormonaux) et la coïncidence avec l'éclosion de cette symptomatologie est pour le moins troublante. Ce qui est certain c'est que beaucoup de nutritionnistes ont insisté sur la nécessité d'un apport de vitamine B_1 proportionnel à l'énergie dépensée quotidiennement et aussi sur la nécessité d'un rapport :

$$\frac{\text{B1 en microgrammes}}{\text{apport calories glucidiques}} \text{ supérieur à 0,30 au moins}$$

Des auteurs comme AKBARIAN (1) et KEEFER (12), reconnaissent à l'activité musculaire un rôle prédisposant ou déclenchant.

Il est donc possible qu'un métabolisme musculaire accru en période pré-pubertaire, associé à un apport en vitamine B_1 à la limite inférieure de la normale et à une

charge glucide un peu excessive, ait pu faire décompenser un état d'équilibre physiologique précaire. En outre la cuisson excessive des aliments a très bien pu dégrader en excès cette vitamine hydrosoluble (pour laquelle l'organisme ne peut constituer de réserves, à la différence des vitamines liposolubles) et thermolabile.

Plusieurs facteurs semblent donc intervenir dans l'éclosion de cette maladie, soit ensemble, soit séquentiellement, sans qu'il soit possible cependant d'incriminer l'un plus que l'autre.

ETUDE COMPARATIVE AVEC UN CAS DE DEFICIT EN THIAMINE LIBRE

Dans le cadre des carences en thiamine nous nous devons de faire le parallèle entre notre observation et celle faite sur un jeune ouvrier algérien de 29 ans dont les résultats furent publiés en 1974 (13).

Ce patient fut hospitalisé en urgence pour un syndrome infectieux sévère, avec gros troubles digestifs, insuffisance cardiaque à haut débit, avec tachycardie, hypercinétisme et polyneuropathie majeure. L'évolution fut rapidement favorable sous vitamine B_1 intra-musculaire, puis par voie orale. Le dosage de la thiamine totale par la méthode au thiochrome montrait chez ce patient des chiffres égaux à 30 % des valeurs normales. Les formes libres et phosphorylées étaient conjointement diminuées mais se normalisèrent par apport de thiamine. Il fut démontré que la résorption intestinale était normale et que la carence portait seulement sur la *forme libre* de la thiamine.

Dans le cas de J.M. DEL..., la carence portait sur la *forme phosphorylée* exclusivement et pourtant la symptomatologie était à peu près la même. Ce fait troublant amène les réflexions suivantes :

La thiamine était en dose suffisante mais l'existence de troubles nerveux et de tachycardie, classiquement imputés à un déficit en cette forme, permettant de supposer soit une inefficacité de celle-ci, soit une mauvaise répartition dans l'organisme de notre patient.

Bien sûr, dans les formes de béribéri "sèches" et "humides" les deux types de troubles peuvent être observés simultanément et il est bien difficile alors dans ces cas de les attribuer préférentiellement à une carence en thiamine libre ou en thiamine phosphorylée. Etant donné que le myocarde est un des tissus le plus riche en thiamine libre,

il semble logique de penser que la pathologie de ce muscle puisse être attribuée, dans ce cadre, à un déficit en thiamine libre. On peut aussi admettre la possibilité d'une synergie d'action de ces deux formes de vitamine à condition qu'elles soient dans un rapport précis (1/4 thiamine libre, 3/4 thiamine phosphorylée).

Il faut préciser en outre que l'on comprend aisément l'éclosion d'une avitaminose B_1 chez ce jeune algérien quand l'on sait qu'il consommait beaucoup de bière (carence relative d'apport), qu'il avait une anomalie du métabolisme de la thiamine libre, et qu'il a en outre présenté une affection digestive aiguë intercurrente (carence d'absorption, vomissements et antigène Australia présent). Cet antigène ne fut jamais recherché chez J.M. DEL...

En conclusion, les rôles et imbrications des deux formes de vitamine dans la pathogénésie béribérique sont mal élucidés.

ETUDE DE LA THERAPEUTIQUE

La certitude que l'on retire de notre observation, c'est celle de la nécessité d'un traitement permanent et sûrement à vie de ce jeune homme. Dix ans après le début des troubles, on est en effet obligé de poursuivre un traitement avec 500 mg/j au moins de chlorhydrate de thiamine, pour équilibrer ce patient. La dépendance est comparable à celle d'un diabétique pour son insuline.

Sur le plan physiologique il existe des différences importantes selon qu'il est administré des doses faibles ou élevées de vitamine.

RINDI et VENTURA (18) ont bien élucidé les différences existantes entre les transports trans-intestinaux de petites et de fortes doses de thiamine. Phénomène actif pour les petites doses, phénomène passif pour les hautes doses.

Par ailleurs dans un article sur la toxicité de la thiamine J.R. BOISSIER et coll. (2) écrivent que l'on ne peut pas se rendre compte de la phosphorylation thiaminique d'un animal, car les dérivés phosphorylés étant classiquement tissulaires et non circulants, ils échappent à une mesure précise. Leur apparition plasmatique correspond à une saturation tissulaire. L'élimination urinaire de la thiamine se fait sous forme libre. Ces auteurs affirment aussi que, si aux doses vitaminiques les formes phosphorylées prédominent dans les tissus, la phosphorylation est très faible dans le cas d'utilisation de doses plus fortes.

Cette dernière phase nous oblige à tirer les conclusions suivantes en ce qui concerne le cas de J.M. DEL... Sous traitement la phosphorylation est chez lui très faible et l'on voit mal, malgré la preuve thérapeutique faite depuis longtemps, le bénéfice qu'il peut tirer de la vitamine

B_1 seule qui est mal phorphorylée. On ne peut cependant juger de l'effet de la cocarboxylase puisqu'elle ne fut jamais essayée.

En outre, si l'apparition de formes phosphorylées plasmatiques lors du traitement, qui ne se font qu'après saturation, est faible, on est amené à croire que son propre système de thiamine phosphokinase fonctionnait un peu cependant pour que les signes pathologiques puissent s'estomper.

Chez cet enfant le traitement fut complété par des règles hygiéno-diététiques précises : d'abord un repos relatif avec des efforts physiques limités et imposés. Ensuite sur le plan du régime, on évite tout apport calorique excessif et on donne une ration calorique importante sous forme de protides. Bien sûr, on a interdit toute boisson alcoolisée et notamment la bière qui fut si souvent incriminée. Cette pathologie de la bière frelatée fut beaucoup étudiée surtout par MORIN et coll., au Canada. Le cobalt contenu dans cette boisson fut incriminé. Sa toxicité chez l'alcoolique peut s'expliquer non pas par sa seule présence mais par l'absence d'apport d'acides aminés sulfhydrilés susceptibles de former des complexes avec le cobalt et donc d'en diminuer la toxicité. Le cobalt a en outre un effet inotrope négatif et sa toxicité se situerait au niveau du métabolisme de l'acide pyruvique. Il existerait aussi un antagoniste compétitif entre calcium, et cobalt (nickel aussi) qui entraînerait une dissociation électro-mécanique complète au niveau des muscles (conservation du potentiel d'action mais abolition de la contractilité) (8).

J.M. DEL... étant actuellement dans un centre où exercent des diététiciennes, le choix d'aliments riches en vitamine B_1 n'est pas un problème.

∞∞∞

CONCLUSIONS

Φ

Au cours de cette observation privilégiée nous avons vu un cas de béribéri caricatural. Il avait tout d'abord l'expression cardio-vasculaire bien connue : insuffisance cardiaque à haut débit avec abaissement des résistances périphériques. Ensuite l'expression neurologique à type de polynévrite était très nette. La difficulté de poser ce diagnostic chez un enfant de dix ans qui en était atteint, résidait dans l'absence de toute intoxication éthylique et dans un régime bien équilibré tant en qualité qu'en quantité. Seule l'étude du métabolisme de la thiamine a permis de mettre en évidence un phénomène causal particulier.

Il s'agit d'un défaut très net de la phosphorylation de la thiamine. L'épreuve thérapeutique a eu une action aussi rapide que spectaculaire. Elle n'a cependant pas permis d'élucider le mécanisme de cette anomalie que l'on tend à attribuer à une origine congénitale. Malgré un recul actuel de plus de dix ans et une thérapeutique orale régulière, nous ne pouvons encore apprécier valablement s'il évolue ou non vers une myocardiopathie organique greffée sur ce terrain béribérique.

∞∞∞∞

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'Université de Bordeaux II :
J. LATRILLE

Vu, bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
P. BLANCHOT

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 4 mai 1977
Le Chancelier des Universités :
R. PAULIAN

B I B L I O G R A P H I E

Φ

1 - AKBARIAN M., YANKOPOULOS N., ABELMANN W.-
Hemodynamic studies in beriberi heart disease.
Am. J. Med. 1966, 41, 197.

2 - BOISSIER J.R., TILLEMENT J.P., VIARS P., MERLIN L., SIMON P.-
Quelques aspects de la toxicité et du métabolisme de la thiamine administrée à fortes doses.
Anesth. Anal-Rean., 1967, 24, 5.

3 - BRIN M.-
J. Amer. Méd. Ass., 187, 762 (1964).

4 - CAMBIER et coll.-
Evaluation biochimique de la carence en vitamine B_1. Etude comparée de la pyruvicémie et de la transcétolase.
Am. Méd. Int. Mars 73, 124, 3-189, 192.

5 - CEREDO L.R.-
Am. J. Clin. Nutrition 1955, 3, 273.

6 - CLARKE H.T. et GURIN S.-
J. Am. Chem. Soc. 1935, 57, 1876.

7 - DELZANT G., MODIGLIANI E., OUTZEKHOVSKY G., TILLEMENT J.P., VERNANT P.-
Béribéri chez un français de 12 ans. Anomalie de la phosphorylation de la thiamine.
Nouv. Press. Méd., 1972, 1, n° 1, 25.

8 - DORRA M. et coll.-
A propos de 2 observations de béribéri cardiaque.
Presse Médicale, avril 70, 78, n° 19, 875.

9 - FUJITA A.-
Advances in Enzymol., 1954, 15, 389.

10 - GREEN R., CARLSON W.E. et EVAN C.A.-
J. Nutr. 1942, 23, 165.

11 - HOYUMPA A.M., BREEN K.J., SCHENKER S., WILSON F.A.-
Thiamine transport across the rat intestine.
J. Lab. Clin. méd. 1975, 86, n° 5, 803.

12 - KEEFER -
The beriberi heart : Arch. Int. Méd. 1930, 45, 1-22.

13 - PESTEL, SEBASTIEN, ROUFFY, TILLEMENT, SINGLAS et KOIN-
Béribéri aigu par carence en thiamine non phosphorylée.
Ann. Méd. interne, juin-juillet 1974, 125, 6-7, 507-512.

14 - POLONOWSKI-
Biochimie médicale, 8ème édition, MASSON et Cie.

15 - RAOULT Y.-
Méd. trop. Ed. Flam. 2, 159, 1-6, 1686.

16 - RINDI G. et VENTURA U.-
Thiamine intestinal transport.
Physiol. rev. 1972, 52, 821.

17 - RINDI G., VENTURA U.-
Phosphorylation and uphill intestinal transport of thiamine in vitro.
Expérientia, 1967, 23, 175.

18 - SHIMAZONA KATSURA E.-
Review of Japenese litterature on beriberi and thiamine.Vit. B_1 research committee of Japon 1 vol. 1965-308.

19 - TEP THO -
Le cœur béribérique.
La clinique 1968, 63 (642), 347.

20 - TILLEMENT J.P.-
Contribution à l'étude des effets métab. pharmacol. et toxicol. de la thiamine (thèse doctorat médecine Paris 1968).

21 - TILLEMENT J.P., GEORGES, HOUIN, S. CHARONNAT -
Les carences en Thiamine.
Communication personnelle.

22 - TOMASULO P.A., KATER R.M.H., IBER F.L.-
Impairment of thiamine. Absorption in alcoholism.
Am. J. Clin.-Nutr., 1968, 21, 1340.

23 - WAREMBOURG H., BERTRAND M.E., GINESTET A., KETELERS J.Y., CARRE A., TURPIN Y., HECQUET J.P., GINESTET-MASON D.-
Le béribéri cardiaque des alcooliques. A propos de trois observations.
Ann. Cardio Angéiol., 1973, 22 (n° 1) 59-64.

24 - WINDAUSS A., TSCHESCHE R., GREWE R., PHYSIOL CHEM Z.-
1934, 228, 27.

∞∞∞